

Suplemento Temático: Psiquiatria I  
Capítulo 3

# Psicofarmacoterapia para o clínico geral

## *Pharmacotherapy for general practitioners*

Cristiane von Werne Baes<sup>1</sup>, Mário Francisco Juruena<sup>2</sup>

### RESUMO

O objetivo deste artigo é introduzir o aluno de graduação na área da saúde, em especial o aluno de Medicina, no campo da psicofarmacoterapia para o tratamento dos transtornos mentais. Para isso, serão revisados os principais psicofármacos utilizados na atualidade, seus mecanismos de ação, suas indicações e contra-indicações, seus efeitos colaterais, oferecendo ainda diretrizes para o seu uso na prática clínica diária.

**Palavras-chave:** Farmacoterapia. Psicofarmacologia. Clínicos Gerais. Transtornos Mentais.

### ABSTRACT

The objective of this article is to introduce the graduate students of healthcare courses, especially medical students, into the psychopharmacotherapy field for the treatment of mental disorders. To this aim, we performed a comprehensive review of the main psychoactive drugs used today, their mechanisms of action, indications and contraindications, side effects. We also provided guidelines for their use in daily clinical practice.

**Key-words:** Pharmacotherapy. Psychopharmacology. General Practitioners. Mental Disorders.

## Introdução

Nas últimas décadas, a psicofarmacologia evoluiu consideravelmente. O uso de psicofármacos no tratamento dos transtornos mentais, a par-

tir dos anos 50, mudou radicalmente a falta de perspectivas que até então prevalecia na psiquiatria, provocando reformulações nas concepções e práticas vigentes, tornando os transtornos mentais um problema médico passível de tratamento, semelhan-

1. Médica Assistente do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da FMRP/USP.
2. Docente do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da FMRP-USP. Prof. Visitante no King's College London and Fellow Academy of Medical Sciences and Royal Society, UK.

### CORRESPONDÊNCIA:

Prof. Dr. Mario F. Juruena  
Saúde Mental - USP  
Rua Tenente Catão Roxo, 2650  
CEP: 14051-140 - Ribeirão Preto/SP  
e-mail: juruena@fmrp.usp.br

Recebido em 08/02/2016  
Aprovado em 22/08/2016

te a outras doenças sistêmicas como diabetes e hipertensão arterial.<sup>1,2</sup> Por outro lado, aumentou também a compreensão científica acerca da natureza dos transtornos mentais, levando a uma melhora nos diagnósticos e a uma maior abrangência e extensão das ações curativas. Da mesma forma, o conhecimento em relação à epidemiologia dos transtornos mentais evoluiu, proporcionando uma melhor avaliação da sua extensão e repercussão na sociedade. Dessa forma, a combinação na melhora da capacidade diagnóstica e de identificação dos transtornos mentais, o desenvolvimento de novos agentes psicotrópicos e o avanço no conhecimento em relação à farmacocinética, farmacodinâmica e indicações destes agentes têm modificado sua utilização na prática clínica de tal forma que na atualidade os medicamentos utilizados para tratar transtornos psiquiátricos configuram entre as classes de fármacos mais prescritas na prática clínica.<sup>3</sup>

## Princípios gerais dos psicofármacos

### Avaliação inicial e sintomas-alvo

A indicação de tratamento de um transtorno mental é definida a partir de aspectos biológicos, psicológicos e sociais. Assim como nas demais áreas da medicina, a indicação de um fármaco na psiquiatria baseia-se no diagnóstico adequado e na identificação dos sintomas-alvo que respondam à medicação. Um componente muito importante para a escolha de um medicamento é a identificação dos sintomas específicos a serem tratados e monitorizar a resposta à terapia escolhida. Para tal, pode-se utilizar escalas padronizadas de mensuração específicas para avaliar sintomas ou, na ausência destas escalas, o clínico pode mensurar a resposta clínica através de uma classificação de 1 a 10 dos sintomas. O clínico deve avaliar também o estado funcional do paciente, pois o objetivo do tratamento não é apenas reduzir os sintomas, mas também restaurar o funcionamento do indivíduo como um todo.<sup>4</sup>

No entanto, não há medicação psicotrópica que seja igualmente eficaz em todos os pacientes com o mesmo diagnóstico. A eficácia é parcialmente previsível e depende das características individuais de cada paciente. As decisões sobre a utiliza-

ção de determinado medicamento devem ser tomadas caso a caso e dependem também da avaliação individual do médico.<sup>5</sup>

### Escolha dos psicofármacos

A decisão da escolha de um psicofármaco para determinado diagnóstico ou sintoma depende de fatores específicos do paciente e do fármaco. O clínico deverá levar em conta: a) o diagnóstico; b) o perfil e a gravidade dos sintomas; c) a idade do paciente; d) a presença de comorbidades psiquiátricas e clínicas; e) a presença de problemas físicos; f) o uso de outras medicações com as quais a nova medicação possa interagir; g) as características clínicas do paciente; h) o perfil de efeitos colaterais e tolerabilidade das medicações; i) a história prévia pessoal de transtorno psiquiátrico e resposta a tratamentos anteriores; j) a história prévia de resposta a tratamentos em familiares. Ainda existem, outros fatores específicos aos fármacos que devem ser levados em consideração. São eles: a) a disponibilidade de medicações; b) o custo e c) as preparações disponíveis.

Na maioria dos casos, a dose única diária é sempre preferível devido à conveniência, garantindo assim uma maior adesão do paciente ao tratamento. Por fim, deve-se levar em conta: a) a experiência prévia do clínico; b) a escolha do paciente com relação à escolha do seu próprio tratamento e c) a disponibilidade de outros recursos terapêuticos existentes.<sup>6,7</sup>

Um erro clínico muito frequente e perigoso é o uso de múltiplos fármacos para tratar diversos sintomas específicos, em vez de se tratar o transtorno subjacente em si. Entretanto, podem existir casos, que devido às suas condições psiquiátricas, requeiram a prescrição de diversos psicofármacos concomitantemente. Nestes casos, o uso criterioso e racional de vários medicamentos deve ser distinguido da polifarmácia inadequada.<sup>4</sup>

Uma vez escolhida a medicação, o clínico deverá traçar plano terapêutico que envolve o tratamento da fase aguda, de manutenção e as medidas para prevenção de recaídas. Ainda deverá ter em mente as doses que irá utilizar em cada uma destas fases, o tempo necessário e os critérios nos quais se baseará para concluir sobre a efetividade ou não do fármaco, bem como a opção de associá-lo ou não a outras estratégias terapêuticas. Com estas

decisões e alternativas o clínico deverá expor seu plano terapêutico ao paciente, e muitas vezes, também aos seus familiares, visando obter uma maior adesão do paciente e da família ao tratamento. Ao esboçar o plano de tratamento é necessário que o clínico converse com o paciente, e se possível, com a família sobre a natureza do transtorno, as evidências de resposta ao tratamento ao fármaco, os efeitos esperados, os possíveis efeitos colaterais e as medidas que podem ser adotadas para reduzi-los, o tempo necessário de uso e o tempo necessário para se observar resposta. Dissipar tais dúvidas, além de fortalecer a relação com o paciente é indispensável para a adesão e para evitar interrupções precoces do tratamento.<sup>8</sup>

## Ações farmacológicas

Os psicofármacos distinguem-se dos outros tipos de medicamentos por obrigatoriamente atuarem no sistema nervoso central (SNC). Isto implica na necessidade de que eles e/ou seus metabólitos tenham de atravessar uma barreira adicional - a barreira hematoencefálica (BHE).<sup>3,9</sup> Os princípios básicos que determinam os demais processos, isto é, absorção, distribuição periférica, biotransformação e eliminação, são essencialmente os mesmos dos demais fármacos utilizados na prática clínica. Alguns destes conceitos básicos de farmacologia, com ênfase na sua aplicação em psicofarmacologia, serão brevemente revisados nos tópicos a seguir.

### Farmacocinética

Em termos simples, a farmacocinética descreve o que o organismo faz com a droga, ou seja, como o organismo lida com o fármaco. Envolve os mecanismos de *absorção, distribuição, metabolização e excreção* do fármaco no organismo.<sup>5,9</sup>

Os psicofármacos chegam ao SNC através da corrente sanguínea, tendo sua absorção influenciada por diversos fatores, tais como: a) a via de administração (oral – mais utilizada, mais segura, porém mais lenta, pode ser influenciada pela motilidade e pela acidez estomacal, sofre efeito de primeira passagem; endovenosa – efeito rápido, 100% do fármaco é absorvido, maior risco de efeitos adversos; sublingual – absorção mais rápida que a oral, evita o efeito de primeira passagem; intra-

muscular – permite manter a liberação gradativa do fármaco); b) a circulação sanguínea no local da administração; c) a dose do fármaco; d) a apresentação do fármaco; e) as propriedades físicoquímicas do fármaco (ácidas ou básicas); f) o tipo de transporte e g) o grau de ligação a proteínas transportadoras.<sup>9,10</sup>

A distribuição dos fármacos no SNC é influenciada pelo fluxo sanguíneo encefálico e pela BHE. Quanto maior o fluxo sanguíneo encefálico ou maior a lipossolubilidade mais rápido será o efeito do fármaco. Os principais fatores que interferem na passagem das drogas pela BHE são a lipossolubilidade (quanto maior, mas fácil a passagem), o grau de ionização (quanto maior, pior) e a ligação às proteínas plasmáticas (quanto maior a ligação, menor a disponibilidade de fármaco disponível para a execução do seu efeito). Como a maioria dos psicofármacos são lipossolúveis, estes não encontram dificuldade em atravessar a BHE até o seu sítio de ação no encéfalo.<sup>3,11</sup>

O principal objetivo da metabolização é a conversão dos fármacos, através de reações mediadas por enzimas, em compostos menos lipossolúveis, isto é, mais hidrossolúveis para facilitar sua eliminação. As principais vias metabólicas para os fármacos são: a oxidação, a redução, a hidrólise e a conjugação. O principal local de metabolização é o fígado.

O sistema de enzimas do citocromo P450 (CYP) é responsável pela inativação e produção de metabólitos da maioria dos psicofármacos. Embora presentes em todo o organismo, essas enzimas se localizam principalmente no retículo endoplasmático dos hepatócitos e das células do intestino. Existem mais de 200 enzimas P450 na natureza e pelo menos 40 delas são encontradas nos humanos. Seis destas enzimas são responsáveis por cerca de 90% de toda a atividade metabólica. São elas: 1A2, 3A4, 2C9, 2C19, 2D6 e 2E1, porém as demais enzimas embora menos importantes, também são clinicamente relevantes. Existe uma grande variabilidade da expressão dessas enzimas devido à presença de polimorfismos genéticos, envolvendo os genes do sistema P450, principalmente entre diferentes grupos étnicos. Em função de alterações na expressão e, conseqüentemente, da atividade destas enzimas, alguns indivíduos com alelos não-funcionais ou ausentes, que codificam uma versão ineficiente des-

tas enzimas, são considerados maus metabolizadores. Já indivíduos com cópias alélicas extras são considerados metabolizadores ultra-rápidos e apresentam altas taxas de metabolização, exigindo assim doses maiores de medicações do que o esperado para atingir o efeito terapêutico.

Há dois processos principais envolvendo sistemas enzimáticos hepáticos: a indução e a inibição. A indução enzimática resulta na aceleração da metabolização do fármaco, reduzindo seus efeitos (ex.: álcool, barbitúricos, anticonvulsivantes e tabaco). A inibição enzimática causa redução da metabolização, aumentando os efeitos e a toxicidade do fármaco (exemplo de drogas inibidoras de enzimas hepáticas: cimetidina, dissulfiram, *grapefruit* e inibidores seletivos da receptação de serotonina- ISRS). Dessa forma, ocorrem reações de tolerância ou sensibilidade, por meio de reação cruzada, ou seja, o efeito de um fármaco repercutirá no metabolismo de os outros fármacos ou substâncias que se utilizam da mesma via metabólica.<sup>12,13</sup>

A bile, as fezes e a urina são as principais vias de excreção dos fármacos. Diversos fatores podem influenciar na excreção dos fármacos tais como: a) alterações na taxa de filtração; b) inibição da secreção tubular; c) diminuição na reabsorção; d) alterações no fluxo urinário e e) alterações no pH urinário. Exemplos destas interações são os efeitos da concentração de sódio ou de diuréticos sobre a retenção do lítio pelos rins. Além disso, os psicofármacos também podem ser excretados no suor, na saliva, lágrimas e leite materno.<sup>5,9</sup>

### Farmacodinâmica

Em termos simples, a farmacodinâmica refere-se ao que a droga faz ao organismo, ou seja, refere-se aos efeitos dos fármacos sobre as atividades biológicas do organismo. As principais considerações farmacodinâmicas incluem os *mecanismos de ação dos receptores*, a *curva dose-resposta*, o *índice terapêutico* e o desenvolvimento de *tolerância*, *dependência* e *abstinência*.<sup>5,15</sup>

O receptor pode ser definido como o componente celular ao qual o composto químico do medicamento se liga e a partir do qual se iniciam os efeitos sobre o organismo. Os psicofármacos podem atuar sobre vários sítios moleculares das células encefálicas, muitas vezes mimetizando as ações

de neurotransmissores (agonistas plenos ou parciais, dependendo da sua capacidade de sua eficácia), bloqueando-as (antagonistas), produzindo efeitos opostos (agonistas inversos) ou modulando-as. Outros fármacos, como alguns antidepressivos, ligam-se aos transportadores localizados no terminal pré-sináptico neuronal, bloqueando-os, assim evitando que os neurotransmissores (ex.: serotonina e noradrenalina) sejam recaptados, permitindo que exerçam sua ação por mais tempo na fenda sináptica.<sup>7,15,16</sup>

Na clínica a curva dose-resposta descreve a resposta ao fármaco em função da dose administrada. A potência clínica do fármaco refere-se à dose necessária para se atingir determinado efeito ao se comparar dosagens distintas entre diferentes fármacos. Os efeitos adversos da maioria dos fármacos devem-se em geral ao resultado direto de seus efeitos farmacodinâmicos. O índice terapêutico ou janela terapêutica é a medida relativa da toxicidade ou segurança de um fármaco, e é definida como a razão da dose tóxica mediana pela a dose efetiva mediana. Existem variações tanto interindividuais como intraindividuais que podem afetar a resposta a um agente específico. Os indivíduos podem ser hiporreativos, normorreativos, ou hiperreativos a um fármaco (ex.: um paciente pode necessitar de 20 mg/d de fluoxetina, enquanto outro pode necessitar de 80 mg/d para o controle dos sintomas). Outra questão importante, é que alguns pacientes podem apresentar um efeito incomum e inesperado a determinado fármaco, o que é chamado de resposta idiossincrática, como por ex.: alguns pacientes apresentam agitação ao usar benzodiazepínicos.<sup>6,9</sup>

Os indivíduos podem tornar-se menos responsivos a um fármaco com o passar do tempo, processo este denominado de tolerância, adaptação ou dessensibilização. Este processo pode estar associado com o surgimento de dependência física, que nada mais é do que a necessidade de se continuar administrando o fármaco para evitar o aparecimento de sintomas de abstinência.<sup>6</sup>

### Interações medicamentosas

As interações medicamentosas ocorrem quando a ação de um fármaco é alterada por outro fármaco administrado concomitantemente, podendo aumentar ou reduzir a atividade tanto do psico-

fármaco quanto de qualquer outra medicação que o paciente esteja fazendo uso. Estas podem ser tanto interações farmacocinéticas quanto farmacodinâmicas, variando bastante em seu potencial para causar problemas graves.<sup>6</sup> Em alguns casos, essas interações podem aumentar o risco de efeitos adversos. Dessa forma, os clínicos devem estar atentos para todas as interações possíveis entre os fármacos antes de introduzir uma nova medicação. Alguns exemplos são: a interação entre o dissulfiram e o álcool e a interação entre os inibidores da MAO (IMAO) e antidepressivos tricíclicos (ADT) que podem levar a um aumento da concentração de serotonina, ocasionando uma síndrome serotoninérgica.<sup>5,14</sup> Entretanto, como dito anteriormente, nem todas as interações têm consequências práticas. Para isso deve se levar em conta: a) a relevância clínica da interação; b) a frequência da interação; c) a gravidade da interação; d) se a interação ocorre entre dois psicofármacos ou se ocorre entre um psicofármaco e outro fármaco clínico (warfarin, cimetidina, omeprazol, fluconazol, dentre outros).<sup>3</sup>

Em suma, com o aumento do uso dos psicofármacos na prática clínica, as interações medicamentosas têm se tornado cada vez mais frequentes. Dessa forma, o clínico deve ter em mente essas considerações e focar nas interações clinicamente importantes, sempre mantendo uma atitude aberta e receptiva quanto à possibilidade de interação medicamentosa.<sup>6</sup>

## Classes dos principais neurotransmissores e neuromoduladores envolvidos nos transtornos mentais

Os principais neurotransmissores e neuromoduladores do SNC envolvidos nos transtornos mentais e nos mecanismos de ação dos psicofármacos estão representados na Tabela 1.

### Principais efeitos adversos

Os efeitos adversos são um risco inevitável do tratamento medicamentoso. Apesar disso, os psicofármacos são consideravelmente seguros, principalmente se usados por pouco tempo. Embora relativamente seguros, deve se levar em consideração os efeitos colaterais, pois estes são uma das principais causas de não adesão ao tratamento<sup>17</sup>. Dessa forma, é importante que o clínico esteja familiarizado com os efeitos colaterais mais comuns, bem como com as consequências médicas mais graves, antes de iniciar o tratamento com um psicofármaco.<sup>5</sup>

Os efeitos adversos podem ser explicados em parte por suas interações nos diversos sistemas de neurotransmissão. Em geral, os psicofármacos mais antigos costumam produzir mais efeitos adversos, principalmente efeitos anticolinérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos e adrenérgicos. Já os psicofármacos mais novos costumam produzir menos efeitos colaterais, devido à sua atividade mais seletiva nos sistemas de neurotransmissão, sendo mais

**Tabela 1: Classes dos principais neurotransmissores e neuromoduladores do SNC envolvidos nos transtornos mentais. (Adaptado de ref. 3)**

<b>Aminas</b>	Serotonina (5-HT)	Adrenalina	Histamina
	Dopamina (DA)	Acetilcolina (Ach)	
	Noradrenalina (NA)	Melatonina	
<b>Aminoácidos</b>	Ácido gama-aminobutírico (GABA)	Ácido glutâmico (glutamato)	Glicina
	Ácido aspártico (aspartato)		
<b>Neuropeptídeos</b>	Susbtância P	Hormônio do crescimento (GH)	Insulina
	Hormônio Adrenocorticotrópico (ACTH)	Ocitocina	Angiotensina
	Prolactina	Estrógenos	Endorfinas
	Vasopressina	Andrógenos	Encefalinas
	Hormônios tireodíanos	Glucagon	Colecistoquinina
<b>Outras Substâncias</b>	Óxido Nítrico (NO)	Endocanabinóides	

**Tabela 2: Principais efeitos adversos dos psicofármacos de acordo com o sistema de neurotransmissores envolvidos. (Adaptado de ref. 5.)**

**Sistema Colinérgico**

Visão Turva  
Constipação  
Retenção Urinária  
Diminuição da sudorese  
Diminuição da saliva  
Aumento da pressão ocular  
Taquicardia  
Confusão  
Delirium

**Sistema Histaminérgico**

Hipotensão  
Sonolência  
Sedação  
Tontura  
Fadiga  
Náusea  
Ganho de peso

**Sistema Dopaminérgico**

Hiperprolactinemia  
Disfunção menstrual  
Disfunção sexual  
Sintomas extra-piramidais (acatisia, distonia, parkinsonismo, discinesia tardia)

**Sistema Adrenérgico**

Hipotensão postural  
Tontura  
Vertigens  
Taquicardia reflexa  
Tremores  
Disfunção erétil

**Sistema Serotonérgico**

Fadiga  
Tontura  
Náusea  
Diarréia  
Cefaléia  
Anorexia  
Disfunção sexual  
Ganho de peso  
Irritabilidade/ Ansiedade/ Agitação  
Alteração do sono

**Outros Mecanismos**

Reações alérgicas  
Agranulocitose (discrasias sanguíneas)  
Anormalidades da condução cardíaca  
Convulsões

bem tolerados.<sup>5,6,14</sup> Na tabela 2 são demonstrados os principais efeitos adversos dos psicofármacos de acordo com os neurotransmissores envolvidos.

Alguns efeitos colaterais são transitórios e costumam durar apenas nas semanas iniciais do tratamento durante a fase de adaptação ao fármaco (náusea, cefaleia, tontura), enquanto outros são duradouros e permanentes (ganho de peso, disfunção sexual, sintoma extrapiramidal).<sup>18</sup> Neste caso, em que efeito adverso for importante e duradouro, deve-se substituir o psicofármaco que esta sendo usado por outro, com efeito benéfico similar, mas com menos efeitos colaterais. Pode-se ainda optar pela redução da dose do psicofármaco, caso o paciente esteja estável.<sup>19</sup>

Em resumo, o clínico deve estar ciente de quaisquer precauções que devam ser tomadas a respeito do psicofármaco a ser utilizado antes de iniciar um tratamento. Deve saber antecipar os eventos adversos esperados e considerar se eles serão inaceitáveis pelo paciente, pois estes efeitos adversos podem levar a interrupção do tratamento. É sempre fundamental discutir com o paciente os possíveis efeitos colaterais e determinar se esses efeitos poderão ser um problema para a não adesão do paciente, pois em geral os pacientes costumam ter menos dificuldades com os efeitos adversos quando já estão cientes que tais efeitos podem ocorrer.<sup>5,6,19</sup>

## Classificação dos psicofármacos

Em termos gerais os psicofármacos podem ser divididos em 4 categorias: a) medicamentos antidepressivos; b) medicamentos antipsicóticos; c) estabilizadores do humor e d) medicamentos ansiolíticos. No entanto, é de suma importância levar em conta que esta classificação é arbitrária e apresenta limitações, pois psicofármacos de uma classe podem ser utilizados para tratar sintomas psiquiátricos atribuídos à outra classe. Por exemplo: antidepressivos são também utilizados para tratar transtornos de ansiedade além de transtornos depressivos. Já os antipsicóticos podem ser utilizados no tratamento de transtornos bipolares como estabilizadores do humor e podem ter também ação antidepressiva além da sua ação antipsicótica.<sup>5,6</sup> Porém, por motivos didáticos, neste artigo empregaremos essa classificação que será abordada a seguir mais detalhadamente.



## Antidepressivos

### Mecanismo de ação

A maioria dos antidepressivos age aumentando a eficiência da neurotransmissão monoaminérgica (particularmente de neurônios noradrenérgicos e/ou serotoninérgicos e/ou dopaminérgicos), produzindo aumento na concentração de neurotransmissores na fenda sináptica consequente à inibição do metabolismo ou ao bloqueio de recaptura neuronal pelos auto-receptores pré-sinápticos. Os efeitos dos antidepressivos sobre a disponibilidade das mono-

aminas são imediatos, porém a resposta clínica apresenta um retardo de 3 a 4 semanas, sugerindo que são necessárias alterações na função neuronal para que se obtenha resposta terapêutica.<sup>4,20,21</sup>

### Principais classes

Atualmente, existe uma grande variedade de antidepressivos, os quais são classificados em função da sua estrutura química ou do seu mecanismo farmacológico de ação.<sup>2,20</sup> Na tabela 3, estão descritas as principais classes de antidepressivos existentes atualmente de acordo com o seu mecanismo de ação.

**Tabela 3: Principais classes de antidepressivos disponíveis no Brasil. (Adaptado de ref. 19)**

<b>Fármaco (nome comercial)</b>	<b>Dose Diária Usual (mg/d)</b>
<b>Antidepressivos Tricíclicos (ADT)</b>	
Imipramina (Tofranil®)	100-300
Clomipramina (Anafranil®, Clo®)	100-250
Amitriptilina (Trytanol®, Amytril®, Limbitrol®, Protanol®)	100-300
Nortriptilina (Pamelor®)	50-150
Maprotilina (Ludiomil®)	100-225
<b>Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)</b>	
Fluoxetina (Prozac®, Daforin®, Verotina®, Fluxene®, Prozen®)	20-80
Sertralina (Zoloft®, Serenata®, Assert®, Tolrest®, Dieloft®)	50-200
Paroxetina (Aropax®, Pondera®, Paxil®, Celebrin®, Paxan®, Paxtrat®)	20-60
Citalopram (Cipramil®, Procimax®, Citta®, Denyl®, Maxapran®)	20-60
Escitalopram (Lexapro®, Reconter®, Exodus®, Espran®, Esc®, Sedopan®)	5-20
Fluvoxamina (Luvox®)	50-300
<b>Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (ISRSN)</b>	
Venlafaxina (Efexor®, Venlift®, Venlaxin®, Alenthus®)	75-375
Desvenlafaxina (Pristiq®)	50-200
Duloxetina (Cymbalta®, Velija®, Neulox®)	60-120
<b>Inibidores da Recaptação de Noradrenalina e Dopamina</b>	
Bupropiona (Welbutrin®, Zyban®, Bup®, Zetron®, Noradop®)	150-300
<b>Inibidores Seletivos da Recaptação de Noradrenalina (ISRN)</b>	
Reboxetina (Prolift®)	4-10
<b>Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)</b>	
Tranilcipromina (Parnate®)	30-60
Moclobemida (Aurorix®)	300-600
<b>Outros antidepressivos</b>	
Trazodona (Donaren®)	75-300
Mirtazapina (Remeron®, Menelat®, Razapina®)	15-60
Agomelatina (Valdoxan®)	25-50

### Indicações e uso clínico

Apesar de possuírem diversas ações terapêuticas, os antidepressivos são indicados principalmente para o tratamento dos transtornos depressivos. De forma geral, cerca de 70% dos pacientes com depressão respondem a um ensaio clínico adequado com antidepressivo.<sup>4,22</sup> Os antidepressivos também apresentam eficácia para o tratamento de pacientes com: a) Transtorno de pânico; b) Transtorno de ansiedade generalizada (TAG); c) Fobia social; d) Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC); e) Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT); f) Bulimia e Anorexia; g) Síndrome do intestino irritável; h) Enurese; i) Dor neuropática; j) Fibromialgia; e k) Enxaquecas.<sup>4,5</sup>

Existem diversos antidepressivos cuja eficácia clínica já está bem estabelecida, porém até o presente momento, o que se tem demonstrado é que não existe superioridade comprovada de um destes fármacos sobre as demais. A princípio, todos os antidepressivos são igualmente efetivos e o que determina o sucesso terapêutico é a indicação correta do antidepressivo de acordo com o quadro clínico do paciente. Deve-se levar em conta também a resposta e a tolerância aos tratamentos anteriores, a presença de comorbidades psiquiátricas e clínicas, a presença de sintomas psicóticos, a gravidade do quadro e o perfil de efeitos colaterais.<sup>4</sup>

Uma questão muito importante que influencia no sucesso do tratamento e a adesão do paciente é o perfil de efeitos colaterais dos antidepressivos. Os primeiros antidepressivos lançados na década de 50 e 60 pertencem ao grupo dos Inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) e dos Tricíclicos (ADTs). Estes fármacos são muito eficazes, porém menos seletivos. Além de agirem sobre os receptores de serotonina e/ou noradrenalina e/ou dopamina, agem no bloqueio dos receptores colinérgicos, histaminérgicos e adrenérgicos, o que podem provocar muitas reações adversas. Já os antidepressivos mais recentes atuam de forma mais específica e seletiva, apresentam menos efeitos colaterais e melhor tolerância. Assim, atualmente, tem-se preferido os ISRS e outros antidepressivos mais novos como a trazodona, a venlafaxina, a bupropiona e a mirtazapina em virtude de seu perfil de efeitos colaterais mais favoráveis.<sup>22,23</sup> Embora os ADTs ve-

nam perdendo espaço para os ISRS, ainda são considerados por alguns a medicação de escolha para o tratamento de depressões graves, principalmente com sintomas melancólicos.<sup>24</sup> Além disso, são efetivos no tratamento do Transtorno do pânico, do Transtorno de ansiedade generalizada, da dor crônica, da enurese, da enxaqueca e do TOC.<sup>4,5</sup> Os principais antidepressivos utilizados na prática clínica, bem como os seus nomes comerciais e doses diárias usuais, podem ser consultados na tabela 3.

### Efeitos colaterais e reações adversas

Os efeitos colaterais mais comuns associados aos antidepressivos são: boca seca (ADT), constipação intestinal (ADT), retenção urinária (ADT), visão turva (ADT), hipotensão ortostática (ADT), sedação (ADT, mirtazapina), ganho de peso (ADT, mirtazapina), sudorese (ADT, ISRS), distúrbios de memória (ADT), ansiedade e inquietude (no início do tratamento com ISRS), náuseas (ISRS, inibidores seletivos da receptação de serotonina e noradrenalina - ISRSN), dor epigástrica, vômitos e diarreia (ISRS), diminuição do apetite (ISRS), disfunção sexual (ISRS, ISRSN), aumento da pressão arterial (venlafaxina), cefaleia, síndrome de retirada (ISRSN, paroxetina), insônia (ISRS, bupropiona), tonturas e tremores (ISRS, ADT). Além disso, alguns antidepressivos como os tricíclicos em doses acima dos níveis terapêuticos podem causar taquicardias e arritmias, podendo ser fatais. Dessa forma, o uso dos ADTs deve ser evitado em pacientes com potencial risco de suicídio devido à maior letalidade destes fármacos.<sup>25,26,27</sup>

Existem relatos de uma síndrome que pode ser ocasionada pela combinação de fármacos serotoninérgicos, conhecida como síndrome serotoninérgica. Esta síndrome raramente é fatal, ocorrendo mais frequentemente com associações medicamentosas que incluem os IMAOs. Os pacientes afetados podem apresentar letargia, inquietação, confusão, tremor, podendo evoluir para hipertermia, hipertonia, insuficiência renal e óbito. Além disso, pacientes em uso de IMAOs devem adotar uma dieta pobre em tiramina (aminoácido precursor das catecolaminas), pelo fato de os IMAOs inibirem a MAO de forma permanente, visando evitar o surgimento de crises hipertensivas, as quais podem ser potencialmente fatais.<sup>4,7</sup>



## Antipsicóticos

### Mecanismo de ação

O principal mecanismo de ação terapêutica dos antipsicóticos deve-se ao bloqueio dos receptores de dopamina, tanto das vias mesolímbicas quanto mesocorticais, podendo haver forte bloqueio de todos os subtipos de receptores dopaminérgicos ( $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$  e  $D_4$ ).<sup>4,6</sup>

### Principais classes

Os antipsicóticos ou neurolépticos são classificados em típicos ou de primeira geração e atípicos ou de segunda geração. Esta divisão está relacionada com o seu mecanismo de ação. Os antipsicóticos típicos agem predominantemente através bloqueio dos receptores de dopamina (principalmente  $D_2$ ). Já os atípicos apresentam diversos mecanismos, como o bloqueio dos receptores dopaminérgicos como agonistas parciais e o bloqueio dos receptores de serotonina (principalmente  $5-HT_2$ ). Esse efeito antagonista dos receptores  $5-HT_2$  foi proposto como um dos pontos determinantes para diferenciar os antipsicóticos atípicos dos típicos.<sup>21,28,29</sup> Os mecanismos responsáveis pelos efeitos atípicos dos antipsicóticos, particularmente de seu protóti-

po, a clozapina, ainda não são completamente conhecidos. Na tabela 4 estão descritos os principais antipsicóticos utilizados na prática clínica de acordo com a sua classificação em típico ou atípico.

### Indicações e uso clínico

Os antipsicóticos são indicados para: a) tratamento da Esquizofrenia (episódios agudos, tratamento de manutenção, prevenção de recaídas); b) transtornos delirantes; c) Psicoses agudas; d) Transtornos esquizoafetivos; e) Episódios agudos de mania com sintomas psicóticos ou agitação; f) Transtorno bipolar; g) Depressão psicótica; h) Psicoses induzidas por drogas; i) Psicoses cerebrais orgânicas; j) Controle da agitação e da agressividade em pacientes com retardo mental ou demência; k) Transtorno de *Tourette* e l) Transtorno de personalidade *Borderline*.<sup>4,6</sup>

Segundo algumas revisões e metanálises publicadas recentemente, os antipsicóticos, tanto típicos quanto atípicos, mostram-se mais eficazes que placebo. Com exceção da clozapina, que se mostra significativamente mais eficaz que os demais antipsicóticos, estes outros apresentam apenas pequenas diferenças na eficácia entre si, quando utilizados em doses equivalentes. A maior diferença entre

**Tabela 4: Principais antipsicóticos utilizados na prática clínica. (Adaptado de ref. 5)**

<b>Fármaco (nome comercial)</b>	<b>Dose Diária Usual (mg/d)</b>
<b>Antipsicóticos típicos ou de 1º geração</b>	
Clorpromazina (Amplictil®)	200-1200
Levomepromazina (Neozine®, Levozine®, Meprozin®)	200-800
Flufenazina (Anatensoll®, Flufenan®)	5-15
Haloperidol (Haldol®)	5-15
Tioridazina (Melleril®, Unitidazin®)	100-600
Pimozida (Orap®)	2-12
<b>Antipsicóticos atípicos ou de 2º geração</b>	
Risperidona (Risperdal®, Riss®, Rispidon®, Zargus®, Risperidon®)	2-8
Olanzapina (Zyprexa®, Axoniun®, Neupine®, Zap®, Zopix®)	7,5-20
Quetiapina (Seroquel®, Neutiapim®, Quetiapin®, Quetros®, Queropax®)	150-750
Ziprasidona (Geodon®)	80-160
Aripiprazol (Abilify®, Aristab®)	10-30
Sulpirida (Equilid®, Dogmatil®, Sulpan®)	800-1600
Amisulprida (Socian®)	400-800
Asenapina (Saphris®)	10-20
Clozapina (Leponex®, Pinazan®)	300-900

eles é o perfil de efeito colateral.<sup>30,31</sup> Dessa forma, a escolha do antipsicótico costuma ser determinada, em parte, pelos efeitos colaterais. Na maioria das circunstâncias, os antipsicóticos atípicos, com exceção da clozapina (que geralmente é reservada para casos refratários, devido ao risco de agranulocitose), são melhores tolerados e causam menos efeitos colaterais. Por isso, na atualidade vem sendo cada vez mais preferidos como agentes de primeira escolha entre os antipsicóticos.<sup>4,21</sup> Além disso, os antipsicóticos típicos são relativamente menos efetivos no controle dos sintomas negativos (isolamento social e diminuição das respostas emocionais) da esquizofrenia, enquanto que os antipsicóticos atípicos agem na melhora dos sintomas positivos (alucinações e delírios) e, pelo menos no caso da clozapina, também na melhora dos sintomas negativos, provavelmente devido à ação nos receptores de serotonina.<sup>28</sup>

Os antipsicóticos típicos, embora costumem provocar mais efeitos colaterais, podem constituir-se como primeira escolha para o tratamento de quadros psicóticos da fase aguda da esquizofrenia, como coadjuvantes nos episódios maníacos do transtorno bipolar, por serem reconhecidamente eficazes e seguros, e principalmente pelo seu custo mais acessível. O efeito dos antipsicóticos costuma ser gradual e pode ocorrer ao longo de várias semanas ou meses.<sup>4,6</sup> Na tabela 4 estão descritos os principais antipsicóticos utilizados na prática clínica, bem como os seus nomes comerciais e doses diárias usuais.

### **Efeitos colaterais e reações adversas**

Muitos dos efeitos adversos dos antipsicóticos são ocasionados pela ligação e bloqueio dos receptores dopaminérgicos nos núcleos da base e na hipófise. Os efeitos colaterais comuns à maioria dos antipsicóticos são os distúrbios motores extrapiramidais e os distúrbios endócrinos. Os principais sintomas extrapiramidais são: acatisia, parkinsonismo, distonias e discinesias tardias (principalmente antipsicóticos típicos, devido sua ação mais proeminente no bloqueio dos receptores dopaminérgicos). Os principais distúrbios endócrinos são: hiperprolactinemia, galactorréia, amenorreia, ginecomastia e diminuição da libido.<sup>6,7</sup>

Os antipsicóticos podem causar também boca seca, visão turva, constipação intestinal, hipotensão ortostática, tontura, taquicardia, sedação e sonolência, diminuição do limiar convulsivo, agranulocitose

(clozapina), entre outros. O ganho de peso é o principal efeito colateral dos antipsicóticos atípicos (principalmente da olanzapina e da clozapina), ocasionando síndrome plurimetabólica em diversos pacientes. Por fim, o efeito adverso mais grave dos antipsicóticos típicos é a denominada síndrome maligna neuroléptica, uma síndrome rara, porém potencialmente fatal caracterizada por catatonia, estupor, febre e instabilidade autonômica.<sup>21,28</sup>

## **Estabilizadores do Humor**

### **Mecanismo de ação**

Diversos estabilizadores têm sido propostos para o controle de oscilações do humor. O primeiro estabilizador do humor utilizado foi o carbonato de lítio, considerado padrão-ouro no tratamento dos episódios depressivos e maníacos agudos e na prevenção de recaídas. Estudos sugerem que o lítio aja no controle da oscilação do humor através de efeitos neurotróficos e citoprotetores.<sup>20,21</sup>

Os anticonvulsivantes também têm sido utilizados como estabilizadores do humor e apresentam excelentes resultados na abordagem do paciente bipolar. Agem por meio de múltiplos mecanismos de ação, os quais ainda não estão bem esclarecidos, necessitando de mais estudos.<sup>20,21</sup>

### **Principais classes**

Na tabela 5 estão demonstrados os principais estabilizadores do humor em uso na atualidade.

### **Indicações e uso clínico**

O Lítio, o ácido valpróico e a carbamazepina são os principais estabilizadores do humor utilizados na prática clínica. O lítio é utilizado como fármaco de primeira linha tanto no tratamento agudo quanto na profilaxia de episódios maníacos e depressivos do transtorno bipolar. Pode ser utilizado também como potencializador dos antidepressivos em pacientes com depressão unipolar, refratários ao tratamento com antidepressivos, em episódios de agressividade e no descontrole do comportamento. No uso do lítio é fundamental o controle laboratorial dos níveis séricos, devido à estreita janela terapêutica do lítio. Os níveis séricos considerados terapêuticos variam de 0,6-1,2 mEq/l.<sup>5,32</sup>

O ácido valpróico é tão eficaz quanto o lítio no tratamento da mania e mais eficaz que lítio nos pacientes com ciclagem rápida e com episódios

mistos. Recomenda-se que os níveis séricos sejam monitorizados e mantidos dentro da faixa terapêutica (50-100 µg/ml). A carbamazepina é utilizada em pacientes não-responsivos ao lítio, ou que não o toleram bem, no tratamento agudo da mania, na potencialização do efeito do lítio quando a resposta é parcial, e em quadros de agressividade ou de descontrole do impulso. A recomendação é de que sejam atingidos níveis séricos de 8-12 µg/ml.<sup>6,33</sup>

Alguns outros anticonvulsivantes como o topiramato, a lamotrigina, a gabapentina vem sendo testados. Entretanto, estudos recentes não têm demonstrado eficácia da gabapentina como estabilizador do humor no controle de quadros maníacos e depressivos. Já a lamotrigina tem sido considerado um fármaco de primeira linha no tratamento de episódios depressivos e na fase de manutenção do tratamento de pacientes bipolares. O topiramato, embora não tenha demonstrado eficácia no tratamento de quadros maníacos agudos e na manutenção do tratamento bipolar, apresenta uma vantagem sobre os demais que é a perda de peso.<sup>32</sup> Cabe ressaltar, por fim ainda, a importância dos antipsicóticos, principalmente os atípicos, no controle das oscilações do humor, sendo estes fármacos considerados atualmente fármacos de primeira linha no tratamento dos transtornos bipolares.<sup>32</sup> Os principais estabilizadores utilizados na prática clínica, bem como os seus nomes comerciais e doses diárias usuais, podem ser consultados na tabela 5.

#### Efeitos colaterais e reações adversas

Alguns dos efeitos colaterais ou tóxicos dos estabilizadores de humor são: a) ganho de peso (lítio, ácido valpróico, carbamazepina); b) náusea e vômitos (lítio, ácido valpróico, carbamazepina); c) diarreia (lítio); d) pirose (ácido valpróico); e) to-

xicidade hepática (ácido valpróico, carbamazepina); f) sonolência e sedação (ácido valpróico, carbamazepina); g) disfunções da tireóide (lítio); h) tremores finos (lítio, ácido valpróico); i) ataxia (ácido valpróico, carbamazepina); j) tonturas (ácido valpróico, carbamazepina, topiramato); k) alterações hematológicas (lítio, ácido valpróico, carbamazepina); l) alopecia (ácido valpróico); m) reações dermatológicas (lítio, carbamazepina, lamotrigina); n) Síndrome de Stevens-Johnson (lamotrigina); o) alterações cardíacas (lítio); p) alterações renais (lítio) e q) poliúria e polidipsia (lítio).<sup>4,5</sup>

É importante destacar que o lítio tem uma faixa terapêutica bastante estreita, podendo facilmente atingir níveis tóxicos (vômitos, dor abdominal, ataxia, tonturas, tremores grosseiros, disartria, nistagmo, letargia, que podem evoluir para o estuor, coma, queda acentuada de pressão, perda de função renal e morte).<sup>20</sup>

### Ansiolíticos

#### Mecanismo de ação

Os benzodiazepínicos (BDZs) agem nos receptores benzodiazepínicos, que são subunidades dos receptores GABA<sub>A</sub>, facilitando a ação do principal neurotransmissor inibitório do SNC, o ácido gama-aminobutírico (GABA). A ativação destes receptores facilita a ação do GABA, que resulta na abertura de canais de cloreto e incremento do influxo de cloreto no neurônio, o que leva a uma diminuição da excitabilidade neuronal.<sup>4,34</sup> Já a buspirona, diferente dos benzodiazepínicos, age como agonista parcial dos receptores de serotonina do tipo 1A (5-HT<sub>1A</sub>), e sobre os receptores de dopamina tipo 2 (D<sub>2</sub>), atuando tanto como agonista quanto antagonista destes receptores.<sup>5</sup>

**Tabela 5: Principais estabilizadores do humor em uso na atualidade. (Adaptado de ref. 5)**

<b>Fármaco (nome comercial)</b>	<b>Dose Diária Usual (mg/d)</b>
Lítio (Carbolitium®)	900-1200
Ácido Valpróico/ Valproato (Depakene®, Depakine®/Depakote®)	500-1800
Carbamazepina (Tegretol®)	400-1600
Oxcarbazepina (Trileptal®, Oxcarb®, Oleptal®)	600-1200
Lamotrigina (Lamictal®, Lamitor®)	100-200
Topiramato (Topamax®, Amato®)	200-600

### Principais classes

Dentre os fármacos considerados ansiolíticos destacam-se principalmente os benzodiazepínicos. Na tabela 6 estão demonstrados detalhadamente os principais benzodiazepínicos em uso na atualidade.

### Indicações e uso clínico

Os ansiolíticos são indicados: a) no Transtorno de ansiedade generalizada (BDZ, buspirona); b) no Transtorno de pânico (BDZ); c) na Fobia social (BDZ); d) na insônia (BDZ); e) na Dependência ao álcool (BDZ); f) no *delirium tremens* (BDZ); g) como coadjuvantes na mania (BDZ); h) na agitação; i) na epilepsia (BDZ) e j) na acatisia.<sup>6</sup>

Quase todos os BDZs têm propriedades farmacológicas semelhantes, todos possuem efeitos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, além de serem relaxantes musculares e anticonvulsivantes. Em doses equipotentes, os BDZs apresentam efeitos semelhantes entre si. A escolha por um ou outro BDZ baseia-se: a) na meia-vida; b) na rapidez do início de ação; c) no metabolismo e d) na potência do fármaco. Um parâmetro clínico importante na escolha do BDZ é a meia-vida de eliminação que pode ser curta (menor que 5 horas), intermediária (5-24 horas), ou maior que 24 horas, em função da geração ou não de metabólitos ativos produzidos após a passagem hepática. As vantagens dos BDZs de meia-vida longa incluem a necessidade de

doses menos frequentes e de sintomas de abstinência menos intensos. As desvantagens são o maior acúmulo de medicação, maior sedação e risco maior de comprometimento psicomotor.<sup>4,5</sup>

O crescimento do consumo dos BDZs foi vertiginoso entre 1960 e 1980. No Brasil, estima-se que atualmente 3,3% da população adulta faça uso regular ou esporádico de benzodiazepínicos.<sup>35</sup> Atualmente, em virtude dos inconvenientes do uso prolongado dos BDZs, como o desenvolvimento de tolerância e a dependência, estes fármacos têm sido utilizados como tratamento coadjuvante associado aos antidepressivos nos transtornos de ansiedade crônicos.<sup>5</sup> O uso prolongado de BDZs, ultrapassando períodos de 4 a 6 semanas, pode levar ao desenvolvimento de tolerância, abstinência e dependência. Dessa forma, recomenda-se o seu emprego no menor período possível, com a dose mínima necessária. Entretanto, muitos pacientes necessitarão de um tratamento em longo prazo, nestes casos os benefícios dos BDZs, quando bem empregados, superam seus potenciais prejuízos.

Devido aos efeitos colaterais de sedação e redução dos reflexos, os BDZs devem ser administrados com cautela em pacientes idosos (pelo risco de quedas e fraturas) e em pacientes que conduzam veículos ou operem máquinas perigosas. Pacientes com história prévia de abuso e dependência seriam mais propensos a desenvolver depen-

**Tabela 6: Principais benzodiazepínicos em uso na atualidade. (Adaptado de ref. 5)**

<b>Fármaco (nome comercial)</b>	<b>Dose Diária Usual (mg/d)</b>
Diazepam (Valium®, Somaplus®, Ansilive®, Dienpax®)	2,5-40
Clonazepam (Rivotril®, Clonotril®, Clopam®, Epileptil®)	0,25-6
Alprazolam (Frontal®, Apraz®, Tranquinal®, Altrox®)	0,5-6
Bromazepam (Lexotan®, Somalium®, Brozepax®, Nervium®, Novazepan®)	1,5-15
Lorazepam (Lorax®, Lorium®, Ansirax®, Lorapan®)	2-10
Clobazam (Frisium®, Urbanil®)	
Cloxacolam (Olcadil®, Elum®, Anoxolan®)	1-12
Nitrazepam (Sonebon®, Nitrazepol®, Nitrapan®)	5-10
Flunitrazepam (Rohypnol®, Rohydorm®)	0,5-2
Flurazepam (Dalmadorm®)	15-30
Midazolam (Dormonid®, Dormire®, Dormium®, Hipnazolam®)	7,5-15
Clordiazepóxido (Psicosedin®)	10-100

dência aos BDZs, por isso o uso destes fármacos nessa população deve ser se possível evitado.<sup>8</sup>

Após o uso crônico de BDZ, a retirada do fármaco deve ser realizada de forma gradual para evitar-se a síndrome de abstinência. Assim, no sentido de minimizar o risco de dependência, os BDZs devem ser prescritos após avaliação cuidadosa quanto à indicação e administrados por período de tempo o mais curto possível.<sup>4,8</sup>

A buspirona foi lançada com a expectativa de não apresentar os inconvenientes dos benzodiazepínicos. Efetivamente ela não induz sedação, prejuízo cognitivo, retardo psicomotor e dependência física ou tolerância. No entanto, a sua meia vida é curta, o que exige que seja administrada em até 3 vezes ao dia, o que dificulta a adesão do paciente ao tratamento. Além disso, são necessárias 3 a 4 semanas para que ocorra o efeito ansiolítico, semelhante ao retardo que ocorre para o início do efeito terapêutico dos antidepressivos. Em função disso, estas desvantagens da buspirona em relação aos BDZs têm levado a uma diminuição do entusiasmo inicial por esta medicação, fazendo com que a buspirona seja considerada atualmente como segunda escolha no tratamento dos transtornos de ansiedade.<sup>36</sup>

Os principais ansiolíticos utilizados na prática clínica, bem como os seus nomes comerciais e doses diárias usuais, podem ser consultados na tabela 6.

### **Efeitos colaterais e reações adversas**

Os principais efeitos colaterais dos benzodiazepínicos são: a) sedação e sonolência; b) fadiga; c) perda de memória; d) incoordenação motora; e) diminuição da atenção e da concentração; f) desinibição e descontrole e g) piora da apnéia do sono. Estes efeitos adversos são potencializados quando outras substâncias sedativas e depressoras do SNC, como o álcool, são ingeridas concomitantemente.<sup>4,6,37</sup> Alguns pacientes podem apresentar reações paradoxais, como agitação, inquietude, irritabilidade, agressividade e psicose, associadas ao uso dos BDZs.<sup>4</sup>

Além disso, o uso crônico destas medicações, especialmente os de meia-vida curta e alta potência, quando utilizados em doses elevadas e por longo tempo, levam com frequência ao desenvolvimento de quadros de tolerância e dependência, podendo provocar a uma síndrome de abstinência, caso o medicamento seja suspenso abruptamente.<sup>38</sup>

## **Considerações finais sobre o tratamento dos transtornos psiquiátricos**

O tratamento medicamentoso dos transtornos psiquiátricos visa controlar sintomas agudos, restaurar o comprometimento e prevenir recorrência de novos episódios. Dessa forma, ele é composto por 3 fases: o ensaio terapêutico, a continuação e a fase de manutenção. O período inicial do tratamento costuma durar semanas devido à demora dos efeitos terapêuticos da maioria dos psicofármacos, e muitos dos pacientes irão apresentar efeitos colaterais. Estas questões devem ser discutidas e abordadas com o paciente para que ele não crie expectativas irreais e abandone o tratamento.<sup>5</sup>

O tratamento agudo deve ser seguido por planejamento e execução do tratamento a longo prazo. Quanto à duração do tratamento, pode variar de meses a um prazo indefinido. A maioria dos transtornos psiquiátricos é crônica e recorrente, por isso os pacientes devem estar cientes dos riscos da interrupção abrupta do tratamento. Por isso, avaliar a adesão ao tratamento é muito importante, pois a ambivalência em relação ao tratamento psiquiátrico ocorre em qualquer momento do tratamento e por vários motivos, seja por falta de discernimento do próprio paciente, por crenças pessoais, pelos efeitos colaterais da medicação, pelo custo da medicação, ou, até mesmo, devido à melhora do paciente. Cerca de 50% dos pacientes com transtornos psiquiátricos não adere ao tratamento medicamentoso. Dados de longo prazo demonstram que pacientes que interrompem o tratamento medicamentoso após a remissão de um episódio agudo de um transtorno psiquiátrico, apresentam risco aumentado de reincidência e reinternações, comparados aos pacientes que realizam o tratamento de manutenção de forma adequada.<sup>6,17,33</sup>

Dessa forma, a suspensão do tratamento psiquiátrico deve ser sempre planejada, monitorizada e gradual. Para a decisão da continuidade ou suspensão do tratamento o clínico deve levar em consideração diversos fatores. São eles: a) o transtorno psiquiátrico que está sendo tratado (alguns transtornos cursam com melhor prognóstico, enquanto outros tendem a ser graves e crônicos); b) a gravidade dos sintomas; c) a resposta ao tratamento; d) a história prévia de episódios anteriores (quanto maior o número de episódios prévios, em geral, pior o prognóstico e maior o tempo de necessidade de

manutenção do tratamento); e) a tolerabilidade aos efeitos colaterais e f) o desejo e disponibilidade do paciente.<sup>6</sup>

Muitos pacientes se beneficiam com o tratamento combinado de psicofármacos e psicoterapia. Na maioria dos casos, o resultado do tratamento combinado é superior aos resultados obtidos com a

farmacoterapia isolada. Por fim, fornecer revisões educativas aos pacientes e seus familiares sobre o quadro clínico, prognóstico e terapêutica, é tarefa fundamental do clínico que trabalha com transtornos psiquiátricos, pois ao propiciarmos uma melhor compreensão do processo terapêutico garantimos uma melhor adesão ao tratamento.<sup>17</sup>

### Mensagens-chave

- A indicação do tratamento com fármacos baseia-se no diagnóstico correto e na identificação dos sintomas-alvo.
- As decisões sobre a utilização de um determinado psicofármaco devem ser tomadas caso a caso, pois dependem das características de cada paciente e da avaliação individual do médico.
- Os efeitos colaterais dos psicofármacos são um fator importante no sucesso e na adesão ao tratamento. Dessa forma, o clínico deve estar familiarizado com os efeitos colaterais mais comuns, antes de iniciar o tratamento.
- A maioria dos transtornos psiquiátricos são crônicos e recorrentes. Muitos deles exigem tratamento por longo prazo. A interrupção abrupta do tratamento está associada ao aumento de recidiva.
- É tarefa fundamental no tratamento dos transtornos psiquiátricos que o clínico forneça ao paciente e seus familiares explicações acerca do diagnóstico, prognóstico e terapêutica, pois tais medidas, além de fortalecerem a relação com o paciente, promovem aumento da adesão e evitam interrupções precoces do tratamento.

### Questões para debate

- 1) Quais fatores devem ser levados em consideração na escolha de um psicofármaco no tratamento dos transtornos psiquiátricos? Justifique.
- 2) Comente sobre os principais mecanismos de ação dos antidepressivos, suas principais classes, indicações e efeitos colaterais.
- 3) Explique as principais diferenças entre os antipsicóticos típicos e atípicos.
- 4) Comente sobre as principais indicações e efeitos colaterais dos benzodiazepínicos e que cuidados devem ser tomados na prescrição e retirada destas medicações.
- 5) Quais são os principais fatores que devem ser levados em consideração na tomada de decisão sobre a manutenção ou retirada do tratamento medicamentoso nos transtornos psiquiátricos?



## Referências

1. Gorenstein C, Scavone C. Avanços em psicofarmacologia - mecanismos de ação de psicofármacos hoje. *Rev Bras Psiquiatr.*, 1999; 21: 64-73.
2. Moreno RL, Moreno DH, Soares MBM. Psicofarmacologia de antidepressivos. *Rev Bras Psiquiatr.*, 1999; 21(Supl 1): S24-S40.
3. Juruena MF. Manual prático para uso de psicofármacos na saúde mental. 1º ed. Porto Alegre (RS): Prefeitura Municipal de Porto Alegre/Secretaria de Saúde/Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, 2003.
4. Marangell LB, Silver JM, Martinez JM, Yudofsky SC. Psicofarmacologia. Porto Alegre (RS): Artmed, 2004.
5. Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N. Manual de Farmacologia Psiquiátrica de Kaplan & Sadock. 5º ed. Porto Alegre (RS): Artmed, 2013.
6. Sadock BJ, Sadock VA. Compêndio de Psiquiatria. 9º ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
7. Sthal SM. Psicofarmacologia - Bases neurocientíficas e aplicações práticas. 4º ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, 2014.
8. Cordioli AV & Cols. Psicofármacos - Consulta rápida. 4º ed. Porto Alegre (RS): Artmed, 2011.
9. Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia clínica - Fundamentos da terapêutica racional. 4º ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, 2010.
10. Wilkinson GR. Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In: Goodman & Gilman's - The pharmacological basis of therapeutics. 1º ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.3-30.
11. Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica. 10º ed. Rio de Janeiro (RJ): McGraw-Hill, 2003.
12. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Shader RI. Drug interactions with new antidepressants: role of human cytochromes P450. *J Clin Psychiatry.*, 1998; 59 (Supl 15):19-27.
13. Wynn HG. Definições e metabolismo fase I. In: Wynn GH, Oesterheld JR, Cozza KL, Armstrong SC. Manual clínico sobre os princípios das interações medicamentosas para a prática clínica. Rio de Janeiro (RJ): Med Line; 2010. p.11-22.
14. Wynn HG, Sandson N, Muniz J. Psiquiatria. In: Wynn GH, Oesterheld JR, Cozza KL, Armstrong SC. Manual clínico sobre os princípios das interações medicamentosas para a prática clínica. Rio de Janeiro (RJ): Med Line; 2010. p.423-460.
15. Rose HS, Golan DE. Farmacodinâmica. In: Golan DE, Tashjian Jr AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. Princípios de farmacologia. A base fisiopatológica da farmacologia. 3º ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2013. p.17-27.
16. de Sena EP, Miranda-Scippa AMA, Quarantini LC, de Oliveira IR. *Irismar: Psicofarmacologia clínica*. 3ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Medbook, 2011.
17. Cardoso L, Galera SAF. Doentes mentais e seu perfil de adesão ao tratamento psicofarmacológico. *Rev Esc Enferm USP.* 2009; 43:161-7.
18. Sachs GS, Guille C. Weight gain associated with the use of psychotropic medications. *J Clin Psychiatry.*, 1999; 60(supl.21):S16-S19.
19. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, Juruena MF, Hetem LA. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). *Rev Bras Psiquiatr.*, 2009; 31(Supl 1):S7-S17.
20. Stahl SM. Psicofarmacologia - Depressão e transtornos bipolares. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, 2003.
21. da Rocha FF, Corrêa H, Nicolato R, Romano-Silva MA. Psicofarmacologia. In: Kapczinski F, Quevedo J, Izquierdo I & cols. Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos uma abordagem translacional. 3º ed. Porto Alegre (RS): Artmed; 2011. p.145-163.
22. de Sena E. Tratamento farmacológico da depressão. In: de Lacerda ALT, Quarantini LC, Miranda-Scippa AMA, Del Porto JA & cols. Depressão do neurônio ao funcionamento social. Porto Alegre (RS): Artmed; 2009. p.269-86.
23. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JPT, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2009; 373: 746-58.
24. Juruena MF, Cleare AJ. Overlap between atypical depression, seasonal affective disorder and chronic fatigue syndrome. *Rev Bras Psiquiatr.*, 2007; 29:S19-S26.
25. Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments. *Can J Psychiatr.* 2001; 46 (Supl 1):S38-S58.
26. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry.*, 2000; 61(supl11):S37-S41.
27. Fava M, Rankin M. Sexual functioning and SSRIs. *J Clin Psychiatry.*, 2002; 63(supl 5):S13-S22.
28. Standaert DG, Galanter JM. Farmacologia da neurotransmissão dopaminérgica. In: Golan DE, Tashjian Jr AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. Princípios de farmacologia. A base fisiopatológica da farmacologia. 3º ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2013. p.166-185.
29. Oliveira IR. Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico. *Rev Bras Psiquiatr.*, 2000; 22(Supl 1):S38-S40.
30. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013; 382(9896):951-62.
31. Citrome L, Volavka J. Review: 15 antipsychotic drugs are more effective than placebo for the treatment of schizophrenia, but vary in their tolerability. *Evid.-Based Ment Health.* 2014; 17:9.
32. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, O'Donovan C, MacQueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Milev R, Bond DJ, Frey BN, Goldstein BI, Lafer B, Birmaher B, Ha K, Nolen WA, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* 2013; 15:1-44.
33. Moreno RA, Moreno DH. Da psicose maniaco-depressiva ao espectro bipolar. São Paulo (SP): Segmento Farma, 2005.
34. Rocha MS. Neurofarmacologia para psiquiatras. 1º ed. São Paulo (SP): Leitura Médica, 2011.
35. Galduróz JCF, Noto AR, Nappo SA, Carlini EA. Uso de drogas psicotrópicas no Brasil: pesquisa domiciliar envolvendo as 107 maiores cidades do país - 2001. *Rev Latinoam Enferm.* 2005; 13(número especial):888-95.
36. Ballenger JC. Benzodiazepines. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB. The American psychiatric press textbook of psychopharmacology, 2nd ed. Washington: American Psychiatric Press; 1998. p.271-286.
37. Auchewski L, Andreolini R, Galduróz JCF, Lacerda RB. Avaliação da orientação médica sobre os efeitos colaterais de benzodiazepínicos. *Rev Bras Psiquiatr.*, 2004; 26(1):24-31.
38. Hanson G, Venturelli PJ. Drugs and Society. 4º ed. Boston, MA (USA): Jones and Bartlett Publishers, 1995.